

sp. zn. sukls100432/2021 a sp. zn. sukls100457/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Novalgin 500 mg/ml injekční roztok
Novalgin 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Novalgin injekce: metamizolum natriicum monohydricum 500 mg v 1 ml injekčního roztoku.
Novalgin tablety: metamizolum natriicum monohydricum 500 mg v 1 potahované tabletě.

Pomocné látky se známým účinkem:

Novalgin injekce: 1 ml injekčního roztoku obsahuje 32,7 mg sodíku.

Novalgin tablety: 1 potahovaná tableta obsahuje 32,6 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok: čirý bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prakticky prostý částic.

Potahované tablety: téměř bílé, podlouhlé bikonvexní potahované tablety bez půlicí rýhy s označením "OEP" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silná akutní nebo chronická bolest. Horečka nereflektující na jinou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi na přípravek Novalgin. Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a horečky.

Při volbě způsobu podání je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vysokým rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Perorální podání je obvykle dostačující k dosažení uspokojivé analgezie. Pouze tam, kde perorální podání není vhodné (např. při zvracení, poruchách polykání apod.), se doporučuje podání intravenózní nebo intramuskulární.

Metamizol nesmí být podán parenterálně pacientům s hypotenzí nebo hemodynamicky nestabilním.

Novalgin injekce:

U dětí a dospívajících do 14 let může být podána jednotlivá dávka 8–16 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. V případě horečky u dětí je obvykle dostačující dávka 10 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1 000 mg.

V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4x denně v intervalech 6–8 hodin.

Nástup účinku lze očekávat 30 minut po parenterálním podání.

Novalgin tablety:

Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1 000 mg metamizolu až 4x denně v intervalech 6–8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4 000 mg.

Nástup účinku lze očekávat 30–60 minut po perorálním podání. Doba trvání je obvykle asi 4 hodiny.

Pokud je účinek jednotlivé dávky nedostačující nebo opožděný, když analgetický účinek odeznívá, je možné opakované podání dávky až na maximální denní dávky uvedené níže v tabulce.

Protože nelze vyloučit, že hypotenzní reakce následující po injekci závisí na podané dávce, indikace pro parenterální podání jednotlivé dávky vyšší než 1 g metamizolu musí být velmi pečlivě zvážena (viz níže Způsob podání). Aby se snížilo riziko hypotenzní reakce, musí být intravenózní injekce aplikována velmi pomalu.

Vzhledem k nežádoucím účinkům není přípravek vhodný pro dlouhodobé podávání (měsíce).

Novalgin injekce:

V následující tabulce jsou uvedeny doporučené jednotlivé dávky a maximální denní dávky v závislosti na hmotnosti nebo věku:

Tělesná hmotnost		Jednotlivá dávka		Maximální denní dávka	
kg	věk	ml	mg	ml	mg
5–8	3–11 měsíců	0,1–0,2	50–100	0,4–0,8	200–400
9–15	1–3 let	0,2–0,5	100–250	0,8–2,0	400–1 000
16–23	4–6 let	0,3–0,8	150–400	1,2–3,2	600–1 600
24–30	7–9 let	0,4–1,0	200–500	1,6–4,0	800–2 000
31–45	10–12 let	0,5–1,4	250–700	2,0–5,6	1 000–2 800
46–53	13–14 let	0,8–1,8	400–900	3,2–7,2	1 600–3 600
>53	≥ 15 let	1,0–2,0*	500–1 000*	4,0–8,0*	2 000–4 000*

* Je-li to nutné, může být jednotlivá dávka zvýšena na 5 ml (odpovídá 2 500 mg metamizolu) a denní dávka na 10 ml (odpovídá 5 000 mg metamizolu).

Novalgin tablety:

V následující tabulce jsou uvedeny doporučené jednotlivé dávky a maximální denní dávky v závislosti na hmotnosti nebo věku:

Tělesná hmotnost		Jednotlivá dávka		Maximální denní dávka	
kg	věk	počet tablet	mg	počet tablet	mg
>53	≥ 15 let	1–2	500–1 000	8	4 000

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater a ledvin

Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovaným vysokým dávkám. Při krátkodobém užívání není třeba snížit dávku. Dosavadní

zkušenosti s dlouhodobým užíváním metamizolu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nejsou dostatečné.

Starší pacienti, oslabení pacienti a pacienti se sníženou clearance kreatininu

Dávka má být snížena u starších pacientů, u oslabených pacientů a u pacientů se sníženou clearance kreatininu, protože může být prodloužena eliminace metabolitů metamizolu.

Pediatrická populace

Dávkování viz tabulka výše.

Přípravek Novalgin tablety se nedoporučuje podávat dětem mladším 15 let vzhledem k danému množství 500 mg metamizolu obsaženého v jedné tabletě. K dispozici jsou jiné lékové formy/síly, které jsou vhodnější pro dávkování u menších dětí.

Přípravek Novalgin injekce se podává kojencům, dětem a dospívajícím intravenózně nebo intramuskulárně.

Způsob podání

Novalgin tablety: perorální podání.

Doporučuje se tablety polykat vcelku, bez kousání, s dostatečným množstvím vody (asi 1/2 sklenice).

Novalgin injekce: intravenózní nebo intramuskulární podání.

Je nutné zajistit, aby při prvních známkách anafylakticko/anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8) mohla být injekce přerušena a snížit riziko izolované hypotenzní reakce na minimum. Je nezbytné při parenterálním podání zajistit, aby pacient zůstal ležet a byl pod přísným lékařským dohledem. Navíc musí být v zájmu prevence hypotenzních reakcí intravenózní injekce aplikována velmi pomalu, tj. nejvýše 1 ml (500 mg metamizolu) za minutu.

4.3 Kontraindikace

Metamizol se nesmí podat pacientům:

- s alergií na metamizol nebo jiné pyrazolony (např. phenazon, propyphenazon) nebo pyrazolidiny (např. phenylbutazon, oxyphenbutazon) včetně například předchozích zkušeností s agranulocytózou po podání některé z těchto látek,
- s poruchou funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo poruchou hematopoézy,
- s analgetickým astmatem nebo s analgetickou intolerancí typu urtikarie-angioedém, tj. pacienti se známým vznikem bronchospasmu nebo jiných anafylaktoidních reakcí (např. urtikarie, rinitis, angioedém) po podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, např. diklofenaku, ibuprofenu, indometacinu, naproxenu,
- s alergií na kteroukoliv pomocnou látku přípravku,
- s akutní intermitentní hepatickou porfyrií (riziko vyvolání porfyrické ataky),
- s vrozeným defektem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy),
- během třetího trimestru těhotenství.

Metamizol v injekční formě

Přípravek nesmí být aplikován parenterálně pacientům s hypotenzí nebo nestabilním oběhem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování

Agranulocytóza

Agranulocytóza vyvolaná metamizolem je porucha imunoalergického původu trvající minimálně jeden týden. Tyto reakce jsou velmi řídké, mohou být závažné a život ohrožující a mohly by být fatální. Nejsou závislé na dávce a mohou se objevit kdykoli během léčby. Pacienti musí být informováni, aby

ihned přerušili léčbu a navštívili svého lékaře, objeví-li se jakýkoli z následujících příznaků, který může souviset s neutropenií: horečka, zimnice, bolest v krku, vřed v ústní dutině.

V případě neutropenie ($< 1\,500$ neutrofilů/mm³) musí být léčba okamžitě přerušena a je nezbytné neprodleně provést úplné stanovení počtu krvinek. Počet krvinek má být sledován až do návratu k původním hodnotám.

Pancytopenie

V případě výskytu pancytopenie musí být léčba ihned ukončena a musí být monitorován kompletní krevní obraz, dokud se neupraví.

Všechny pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich během léčby metamizolem objeví známky a příznaky nasvědčující poruchám krve (např. celková slabost, infekce, přetrvávající horečka, vznik modřin, krvácení, bledost).

Anafylaktický šok

Tyto reakce se vyskytují hlavně u citlivých pacientů. Metamizol by proto měl být předepisován s opatrností u astmatických nebo atopických pacientů (viz bod 4.3).

Závažné kožní reakce

V souvislosti s podáváním metamizolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Objeví-li se známky nebo příznaky SJS či TEN (jako je zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři a slizničními lézemi), musí být léčba metamizolem okamžitě ukončena a nesmí být nikdy znovu zahájena.

Pacienty je třeba poučit o známkách a příznacích kožní reakce a pečlivě jejich stav monitorovat zejména během prvních týdnů léčby.

Upozornění

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Při volbě způsobu podání je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vyšším rizikem anafylakticko/anafylaktoidních reakcí.

Značné riziko možnosti vzniku těžkých anafylaktoidních reakcí na metamizol je u následujících pacientů (viz bod 4.3):

- Pacienti s astmatem indukovaným analgetiky nebo s intolerancí analgetik typu urtikarie-angioedém.
- Pacienti s bronchiálním astmatem, zejména se současnou polypózní rinitidou.
- Pacienti s chronickou urtikarií.
- Pacienti s přecitlivělostí na alkohol, tj. pacienti reagující již na malé množství alkoholických nápojů kýcháním, slzením a výrazným zarudnutím obličeje. Alkoholová intolerance může být příznakem dříve nerozpoznaného syndromu analgetického astmatu.
- Pacienti s přecitlivělostí na barviva (např. tartrazin) nebo na konzervační látky (např. benzoáty).

Před podáním metamizolu je třeba provést podrobnou anamnézu. U pacientů, u nichž je shledáno zvláštní riziko anafylaktoidních reakcí, smí být metamizol podán pouze po pečlivém zvážení možného rizika proti očekávanému přínosu léčby. Jestliže se i za těchto okolností metamizol podává, je nutný přísný lékařský dohled a musí být k okamžité dispozici prostředky ke zvládnutí šoku.

Izolované hypotenzní reakce

Podání metamizolu může vyvolat izolované hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce zřejmě závisí na dávce a jejich výskyt je pravděpodobnější po parenterálním podání. Navíc je riziko těžkých hypotenzních reakcí tohoto typu zvýšeno:

- Jestliže se intravenózní injekce podává rychle.
- U pacientů s hypotenzí, objemovou deplecí nebo dehydratací, nebo s nestabilním oběhem nebo s počínajícím oběhovým selháním.
- U pacientů s vysokou horečkou.

U těchto pacientů musí být indikace stanovena zvláště pečlivě, a je-li i za těchto okolností metamizol podáván, je nutný přísný lékařský dohled. Jsou nezbytná preventivní opatření (hemodynamická stabilizace) ke snížení rizika hypotenzní reakce.

U pacientů, u nichž je absolutně nezbytné se vyhnout snížení tlaku krve, tj. pacienti s těžkou koronární srdeční chorobou nebo pacienti s významnou stenózou cév zásobujících krev mozek, se smí metamizol podávat pouze za přísného sledování oběhových funkcí.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je doporučeno vyhnout se vysokým dávkám metamizolu, protože je u těchto pacientů sníženo jeho vylučování.

Je nutné zajistit, aby při prvních známkách anafylakticko/anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8) mohla být injekce přerušena a snížit riziko izolované hypotenzní reakce na minimum, intravenózní injekce musí být aplikována velmi pomalu (nejvýše 1 ml za minutu).

Léky indukované poškození jater

U pacientů léčených metamizolem byly hlášeny případy akutní hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Symptomy zahrnovaly zvýšené hodnoty jaterních enzymů v séru doprovázené žloutenkou nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka, krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie) nebo doprovázené projevy autoimunitní hepatitidy. Většina pacientů se po přerušení léčby metamizolem zotavila; v ojedinělých případech však byla hlášena progresse vedoucí až k akutnímu selhání jater vyžadujícímu transplantaci.

Mechanismus poškození jater vyvolaného metamizolem není zcela objasněn, nicméně dostupná data naznačují alergicko-imunitní mechanismus.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví symptomy naznačující poškození jater, kontaktovali svého lékaře. U těchto pacientů má být léčba metamizolem přerušena a mají být posouzeny jaterní funkce.

Metamizol nesmí být znovu nasazen pacientům s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater.

Přípravek Novalgin injekce obsahuje 32,7 mg sodíku v jednom ml injekčního roztoku, což odpovídá 1,63 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou dle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek Novalgin tablety obsahuje 32,6 mg sodíku v jedné potahované tabletě, což odpovídá 1,63 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou dle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů:

Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4.

Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazmatických koncentrací těchto léků s možným snížením klinické účinnosti. Při současném podávání metamizolu se proto doporučuje opatrnost; v případě potřeby má být sledována klinická odpověď a/nebo hladiny léku.

Přidáním metamizolu k metotrexátu se může zvýšit hematotoxicita metotrexátu, a to především u starších pacientů. Je zapotřebí vyvarovat se podávání této kombinace.

Při současném podávání metamizolu může být snížena účinnost kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) na agregaci krevních destiček. Proto je třeba opatrnosti při této kombinaci u pacientů užívajících nízké dávky aspirinu jako prevenci srdečních příhod.

U pacientů užívajících metamizol byla hlášena interference s výsledky laboratorních testů (falešně nízké hodnoty), které používají Trinderovu, případně jí podobnou reakci (např. při vyšetřování sérových hladin kreatininu, triglyceridů, HDL cholesterolu a kyseliny močové).

4.6 Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o použití metamizolu u těhotných žen.

Na základě publikovaných údajů u těhotných žen vystavených metamizolu během prvního trimestru (n = 568) nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenních nebo embryotoxických účinků. Ve vybraných případech by jednotlivé dávky metamizolu podané během prvního a druhého trimestru mohly být akceptovány, pokud neexistují jiné možnosti léčby. Nicméně obecně se užívání metamizolu během prvního a druhého trimestru nedoporučuje. Použití během třetího trimestru je spojeno s fetotoxicitou (porucha funkce ledvin a uzávěr ductus arteriosus), a proto je používání metamizolu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě neúmyslného použití metamizolu během třetího trimestru mají být plodová voda a ductus arteriosus kontrolovány ultrazvukem a echokardiografií.

Metamizol prochází placentární bariérou.

U zvířat vyvolal metamizol reprodukční toxicitu, ale ne teratogenitu (viz bod 5.3).

Kojení

Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka ve značném množství a nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Je nezbytné vyhnout se zejména opakovanému použití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání metamizolu se doporučuje, aby matky shromažďovaly a likvidovaly mateřské mléko 48 hodin po podání dávky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při doporučených dávkách metamizolu není ovlivněna pacientova schopnost reagovat a soustředit se. Pouze při vyšších dávkách, než jsou dávky doporučené, může dojít ke zhoršení koncentrace nebo reakce, zejména v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: aplastická anemie, agranulocytóza a pancytopenie, včetně fatálních případů, leukopenie a trombocytopenie. Tyto reakce jsou považovány za reakce imunologické povahy. Mohou se objevit i přesto, že byl přípravek již dříve mnohokrát užíván bez komplikací.

Velmi vzácné: typické příznaky agranulocytózy zahrnují zánětlivé změny sliznic (např. orofaryngeální, anorektální, genitální), bolest v krku, horečku (která přetrvává nebo se znovu objeví). U pacientů užívajících antibiotika mohou být typické příznaky agranulocytózy minimální.

Sedimentace erytrocytů je značně zvýšena, zatímco zvětšení lymfatických uzlin je mírné nebo žádné. Mezi typické příznaky trombocytopenie patří zvýšený sklon ke krvácení a výskyt petechií na kůži nebo slizničních membránách.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: metamizol může vyvolat anafylaktický šok, anafylaktické/anafylaktoidní reakce, které mohou být závažné až život ohrožující, někdy i fatální. Mohou projevit i přesto, že užívání metamizolu

proběhlo již mnohokrát dříve bez komplikací.

Tablety: anafylaktické/anafylaktoidní reakce se mohou vyvinout okamžitě po užití metamizolu nebo několik hodin po něm; obvykle se však objeví během první hodiny po užití.

Injekční roztok: anafylaktické/anafylaktoidní reakce se mohou rozvinout během aplikace injekce nebo několik hodin po ní; bývá však obvyklé, že se objeví během první hodiny po podání.

Všechny lékové formy: mírnější anafylaktické/anafylaktoidní reakce se projevují kožními a slizničními příznaky (jako jsou svědění, pálení, zarudnutí, kopřivka, otoky), dyspnoí a méně často gastrointestinálními potížemi.

Mírnější reakce se mohou rozvinout do těžkých forem s generalizovanou urtikárií, těžkým angioedémem (včetně angioedému laryngu), těžkým bronchospasmem, srdeční arytmii, poklesem krevního tlaku (kterému někdy předchází zvýšení krevního tlaku) a oběhovým šokem.

U pacientů se syndromem analgetického astmatu se intolerance typicky projevuje formou astmatického záchvatu.

Není známo: Kounisův syndrom (srdeční onemocnění na alergickém základě).

Cévní poruchy

Není známo: izolované hypotenzní reakce.

Tablety: po užití se mohou objevit izolované přechodné hypotenzní reakce (možná farmakologicky vyvolané, bez dalších doprovodných známek anafylaktické/anafylaktoidní reakce); ve vzácných případech tyto reakce mají formu kritického poklesu krevního tlaku.

Injekční roztok: po podání se mohou objevit izolované přechodné hypotenzní reakce (možná farmakologicky vyvolané, bez dalších doprovodných známek anafylaktické/anafylaktoidní reakce); ve vzácných případech mají tyto reakce formu kritického poklesu krevního tlaku. Rychlá intravenózní injekce může zvýšit riziko takové hypotenzní reakce.

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky, zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: vyrážka

Není známo: fixní lékový exantém, Stevensův-Johnsonův syndrom nebo Lyellův syndrom (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: zhoršení ledvinové nedostatečnosti.

Není známo: intersticiální nefritida.

Ve velmi vzácných případech, zvláště u pacientů s chorobou ledvin v anamnéze, může dojít k akutnímu zhoršení funkce ledvin (akutnímu selhání ledvin), v některých případech s oligurií, anurií nebo proteinurií. V ojedinělých případech se může objevit akutní intersticiální nefritida.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: reakce v místě vpichu

Bolest a lokální reakce se mohou objevit v místě vpichu injekce. Ty mohou někdy zahrnovat i flebitidu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Reakce jako nauzea, zvracení, abdominální bolesti, zhoršení funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. kvůli intersticiální nefritidě) a vzácněji centrálně nervové příznaky (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles tlaku krve (někdy progredující do šoku), také srdeční arytmie (tachykardie) byly hlášeny po akutním předávkování. Po velmi vysokých dávkách může exkrece neškodného metabolitu (ribazonová kyselina) způsobit červené zbarvení moče.

Léčba předávkování

Není známo žádné specifické antidotum pro metamizol. Bezprostředně po použití je možné se pokusit omezit další systémovou absorpci léčivé látky opatřeními primární detoxikace (např. výplach žaludku) nebo opatřeními navrženými k omezení absorpce (např. aktivní uhlí).

Hlavní metabolit metamizolu, 4-N-methylaminoantipyrin, může být odstraněn hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmatickou filtrací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pyrazolony, sodná sůl metamizolu ATC kód: N02BB02.

Metamizol je nenávykové pyrazolové analgetikum s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými účinky.

Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některá data naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) mohou mít kombinovaný centrální a periferní způsob účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika metamizolu a jeho derivátů není zcela prozkoumána, ale lze uvést následující informace: po perorálním podání je metamizol zcela hydrolyzován na aktivní složku 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je přibližně 90 % a je o něco vyšší po perorálním podání oproti intravenóznímu podání. Farmakokinetika MAA se významnou měrou nemění, je-li metamizol podán společně s jídlem.

Hlavně MAA, ale do jisté míry 4-aminoantipyrin (AA) se podílí na klinickém účinku. Hodnoty AUC u AA tvoří asi 25 % hodnot AUC u MAA. Zdá se, že metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) nemají klinický účinek. Je nutné si uvědomit, že u všech metabolitů je farmakokinetika nelineární. Vzhledem ke klinickému významu tohoto zjištění jsou nutné ještě další studie. Co se týká akumulace metabolitů u krátkodobé léčby, má malý klinický význam.

Stupeň vazby na bílkoviny je 58 % u MAA, 48 % u AA, 18 % u FAA a 14 % u AAA.

Po intravenózní dávce, je plazmatický poločas u metamizolu přibližně 14 minut. Přibližně 96 % intravenózní dávky označené radioaktivním izotopem bylo vyloučeno v moči a přibližně 6 % ve stolici. 85 % metabolitů jednorázové orální dávky, které se vyloučily v moči, bylo identifikováno.

Z toho bylo 3 % ± 1 % MAA, 6 % ± 3 % AA, 26 % ± 8 % AAA a 23 % ± 4 % FAA. Po jednorázové perorální dávce 1 g metamizolu byla renální clearance 5 ml ± 2 ml/min. u MAA, 38 ml ± 13 ml/min. u AA, 61 ml ± 8 ml/min. u AAA a 49 ml ± 5 ml/min. u FAA. Odpovídající plazmatické poločasy byly 2.7 ± 0.5 hod. u MAA, 3.7 ± 1.3 hod. u AA, 9.5 ± 1.5 hod. u AAA a 11.2 ± 1.5 hod. u FAA.

U starších pacientů expozice (AUC) vzroste 2 až 3násobně. U pacientů s cirhózou jater, po jednorázové dávce poločas MAA a FAA vzroste 3násobně (10 hodin), zatímco u AA a AAA není nárůst zaznamenán.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin nebyli rozsáhle studováni. Dostupná data naznačují, že eliminace některých metabolitů (AAA a FAA) je snížena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Minimální LD metamizolu u myši a potkanů: přibližně 4000 mg/kg tělesné hmotnosti perorálně; přibližně 2300 mg metamizolu na kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg MAA na kg tělesné hmotnosti intravenózně.

Známkami intoxikace byly tachypnoe, sedace a premortální konvulze.

Chronická toxicita

Po období 4 týdnů byly snášeny intravenózní injekce metamizolu u potkanů (150 mg/kg tělesné hmotnosti denně) a u psů (50 mg/kg tělesné hmotnosti denně).

Studie chronické toxicity při perorálním podání byly prováděny u potkanů a psů po dobu 6 měsíců: Denní dávky až do 300 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů a až do 100 mg/kg tělesné hmotnosti u psů nezpůsobily žádné příznaky intoxikace. Vyšší dávky u obou druhů způsobily chemické změny v séru a hemosiderózu v játrech a slezině; byly také zaznamenány příznaky anemie a toxicity kostní dřevě.

Mutagenita

V literatuře byly popsány pozitivní i negativní výsledky. Avšak, *in vitro* a *in vivo* studie se specifikovaným Hoechst tříděným materiálem nepodaly žádné náznaky mutagenní schopnosti.

Kancerogenita

Ve studiích doby života na potkanech a NMRI potkanech nebyly prokázány žádné karcinogenní účinky metamizolu.

Reprodukční toxicita

Studie na potkanech a králících neindikují teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekce: voda pro injekci.

Tablety: makrogol 4000, magnesium-stearát, potahová vrstva: hypromelosa 2910, dihydrát sodné soli sacharinu, makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastek.

6.2 Inkompatibility

Injekční roztok může být naředěn v 5% roztoku glukózy, 0,9% roztoku NaCl nebo Ringerově roztoku.

Tyto roztoky musí být podány okamžitě, protože jejich stabilita je omezená.

Z důvodu možné inkompatibility nesmí být roztok metamizolu podán společně s jinými injekčními přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Novalgin injekce: Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Novalgin tablety: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Novalgin injekce: 5ml ampulky z hnědého skla s vyznačeným bodem zlomu, 2ml ampulky z hnědého skla s dělicím kroužkem a žlutým kódovacím kroužkem, vložka z plastické hmoty, krabička.

Velikost balení: 5 × 5 ml, 10 × 2 ml.

Novalgin tablety: Al/ PVC blistr, krabička.

Velikost balení: 20, 50 potahovaných tablet.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

do 30.6.2021:

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika

od 1.7.2021:

Opella Healthcare Czech s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Novalgin injekce: 07/448/00-C

Novalgin tablety: 07/447/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Novalgin injekce: 6. 9. 2000/12. 12. 2012

Novalgin tablety: 6. 9. 2000/12. 12. 2012

10. DATUM REVIZE

13. 4. 2021